

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087180 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/78**

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003399

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2004 (31.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 15 026.9 2. April 2003 (02.04.2003) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BIOPLANTA ARZNEIMITTEL GMBH** [DE/DE];
Bahnhofstr.5, 76275 Ettlingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **BIBER, Anton** [DE/DE]; Im Fennring 35, 76275 Ettlingen (DE).
STUMPF, Karl-Heinz [DE/DE]; Fuchsbau 27, 76228
Karlsruhe (DE).

(74) Anwalt: **ADAM, Holger; Kraus & Weisert,**
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/087180 A1

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING OMEGA-3 FATTY ACID-CONTAINING OILS AND PLANT EXTRACTS

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND OMEGA-3-FETTSÄUREHALTIGE ÖLE UND PFLANZEN-EXTRAKTE

(57) Abstract: The invention relates to compositions comprising omega-3 fatty acid-containing oils and plant extracts and the use thereof as a dietary food item or medicament or pharmaceutical preparation having increased bioavailability of the secondary plant materials contained in the preparations.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die mega-3-fettsäurehaltige Öle und Pflanzen-extrakte enthalten und deren Verwendung als diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zubereitung mit erhöhter Bioverfügbarkeit der in den Zubereitungen enthaltenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffe.

Zusammensetzungen enthaltend omega-3-fettsäurehaltige Öle und Pflanzenextrakte

Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die omega-3-fettsäure-
5 halige Öle und Pflanzenextrakte enthalten und deren Verwendung als diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel bzw. pharmazeutische Zubereitung mit erhöhter Bioverfügbarkeit der in den Zubereitungen enthaltenen sekundären Pflanzeninhaltsstoffe.

10 Der Begriff sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe umfaßt diejenigen Inhaltsstoffe der Pflanze, die keine Bedeutung als Energieträger oder Gerüstsubstanzen haben. Der Pflanze dienen sie z. B. als Farbstoffe, Abwehrstoffe oder Lockstoffe. Die Zahl der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wird auf 10.000 bis 30.000 Einzelsubstanzen geschätzt. Aufgrund ihrer chemischen Struktur bzw. Biogenese kann man sie in
15 folgende Gruppen fassen.

20 Polyphenole. Diese Gruppe umfaßt einfache Phenolcarbonsäuren wie z. B. Gentsinsäure, Protocatechusäure, Gallussäure oder Kaffeesäure, weiterhin Flavone wie z. B. Kämpferol, Quercetin, Myricetin, Isorhamnetin, Naringenin, 6-Prenylnaringenin, 8-Prenylnaringenin, Isoxanthohumol und deren Glykoside, Chalkone wie z. B. Xanthohumol, Isoflavone wie z. B. Daidzein und Genistein, Anthocyane wie z. B. Pelargonidin, Cyanidin, Malvidin oder Delphinidin, Gerbstoffe wie z. B. Catechin und Epicatechin sowie deren Oligomere und Polymere.

25 Isoprenoide. Diese Gruppe umfaßt alle sich von Isopren ableitenden Verbindungen wie Monoterpene, wie z. B. Thymol, Menthol oder Carvon, Diterpene, Triterpene wie z. B. Phytosterole (β -Sitosterol, Campesterol, Stigmasterol), Cardenolide, Tetraterpene wie z. B. Carotin.

Glucosinolate. Glucosinolate sind β -S-Glucoside von Thiohydroxamsäuren, wie z.B. Sinigrin, Sinalbin oder Glucobrassicin.

Sulfide. Zu dieser Gruppe gehören z.B. Alliin und Allicin.

5

Beispielhaft seien folgende Pflanzen genannt, die reich an einer der oben genannten Gruppe von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen sind: Aesculus hippocastanum, Althaea, Allium cepa, Brassica nigra, Camellia sinensis, Carum carvi, Cimicifuga racemosa, Crataegus oxyacantha, Echinaceae purpurea, Ginkgo biloba, Glycine max, Hedera helix, Humulus lupulus, Hypericum perforatum, Linum usitatissimum, Mentha piperita, Myrtus communis, Opuntia ficus-indica, Panax ginseng, Silybum marianum, Trifolium pratense, Vaccinium myrtillus, Vitex agnus-castus und Vitis vinifera.

15 Die Kenntnis über die gesundheitsfördernden Wirkungen der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe hat in den letzten Jahren stark zugenommen. In zahlreichen epidemiologischen oder auch in-vitro Studien zeigen sich folgende Wirkungen: antikanzerogen, antimikrobiell, antioxidativ, antithrombotisch, immunmodulierend, entzündungshemmend, Blutdruck-beeinflussend, Cholesterin-senkend, Blutglucose-beeinflussend und verdauungsfördernd (Watzl B., Leitzmann C. (1999) Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln, Hippokrates Verlag).

25 Die Daten zur Bioverfügbarkeit der verschiedenen Pflanzeninhaltsstoffe sind noch lückenhaft. Für das Flavonoid Quercetin wurde bei isolierter Gabe eine Resorption von 24 % ermittelt, während die Resorption von in Zwiebeln vorliegendem Quercetin bei 52 % liegt (Hollmann P. C. H., de Vries J. H. M., van Leuwen S. D., Mengelers M. J. B., Katan M. B. (1995) Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. Am. J. Clin. Nutr. 62, 1276-1282; Hollmann P. C. H., Katan M. B. (1999) Dietary flavonoids: Intake, health effects and 30 bioavailability. Food Chem. Toxicology 37, 937-942). 24 Stunden nach oraler Aufnahme von Flavanolen, wie Epigallocatechingallat, wurden im Tierversuch etwa

ein Drittel der Dosis mit den Faeces ausgeschieden (Sugunuma M., Okabe S., Oniyama M., Tada Y., Ito H., Fijiki H. (1998) Wide distribution of 3H-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue, *Carcinogenesis* 19, 1771-1776). Für Isoflavonide wurde eine Bioverfügbarkeit von 13 – 35 % ermittelt (Xu X., Harris K. S., Wang H. J., Murphy P. A., Hendrich S. (1995) Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J. Nutr.* 125, 2307-2315). Insgesamt ist, soweit bekannt, die Bioverfügbarkeit der sekundären Pflanzenstoffe nicht sehr hoch .

Grundsätzlich erfolgt die Resorption durch die Lipiddoppelschicht der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals durch passive Diffusion, durch Carrier-vermittelte Diffusion, durch aktiven Transport und durch Pinozytose/Phagocytose/Persorption. Quantitativ gesehen steht die Diffusion durch die Lipidmatrix im Vordergrund, daher kommt der Lipidlöslichkeit der zu resorbierenden Substanz eine dominierende Rolle zu. Sehr polare Stoffe, wie Aminosäuren, Zucker und wasserlösliche Vitamine werden durch einen aktiven Transport resorbiert. Wichtig ist in diesem Zusammenhang das Transportprotein p-Glykoprotein in der Darmschleimhaut, das die Aufgabe hat unerwünschte resorbierter Fremd-Substanzen wieder in das Lumen des Gastrointestinaltraktes auszuschleusen. Ebenso steht einer Resorption eine mögliche Metabolisierung durch Cytochrom P450-Enzyme der Enterocyten im Wege.

Mit anderen Worten ist der Resorptionsapparat so konstruiert, daß primär Nahrungsbestandteile wie Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate, daneben aber auch Vitamine und Mineralstoffe resorbiert werden. Da das Polaritätsspektrum der genannten Verbindungen von apolar bis polar reicht, müssen und werden Verbindungen durch verschiedene Mechanismen resorbiert, aber immer mit dem Ziel der Nahrungsaufnahme. Nicht der Nahrung dienende, aber strukturverwandte Verbindungen werden teilweise auch resorbiert, natürlich auch andere Fremdstoffe, die entsprechende physiko-chemische Eigenschaften aufweisen. D. h. sekundäre Pflanzenstoffe, die nicht als primäre Nährstoffe Verwendung finden, werden vom Körper mehr oder weniger schlecht resorbiert.

Da die Bioverfügbarkeit Voraussetzung einer physiologischen oder pharmakologischen Wirkung ist, ist eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wünschenswert und Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

5 Diese erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch die Zusammensetzung nach Anspruch 1, ein Mittel nach Anspruch 6, die Verwendung nach Anspruch 9 sowie durch das Verfahren nach Anspruch 10.

10 Bekannt ist, daß apolare Verbindungen, wie z. B. Carotin oder Lycopin bei einer fettreichen Mahlzeit besser resorbiert werden als bei einer fettarmen Mahlzeit. Überraschend wurde nun gefunden, daß auch polare Verbindungen, wie z. B. Flavone auch bei gleichzeitiger Gabe von Fett besser resorbiert werden. Insbesondere die Verwendung von omega-3-Fettsäuren erwies sich als vorteilhaft. Darüber hinaus wurde die unerwartete Beobachtung gemacht, dass empfindliche Pflanzeninhaltsstoffe im Gemisch mit den genannten Ölen stabilisiert werden, der Abbau also nicht oder zumindest mit verminderter Geschwindigkeit stattfindet.

15 Geeignete Öle mit einem Gehalt an omega-3-Fettsäuren sind z. B. Borretschöl, Nachtkerzensamenöl, Johannisbeerkernöl, Fischöl, Leinöl oder Perillasamenöl.

20

Bevorzugt sind Zusammensetzungen, die eine der nachfolgenden Kombinationen enthalten: Extrakt aus *Opuntia ficus-indica* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Vitis vinifera* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Humulus lupulus* und Leinöl, Extrakt aus *Ginkgo biloba* und Leinöl, Extrakt aus *Crataegus oxyacantha* und Borretschöl, 25 Extrakt aus *Brassica nigra* und Borretschöl, Extrakt aus *Echinacea purpurea* und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus *Allium cepa* und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus *Hypericum perforatum* und Fischöl, Extrakt aus *Camellia sinensis* und Fischöl, Extrakt aus *Glycine max* und Johannisbeerkernöl, Extrakt aus *Panax ginseng* und Johannisbeerkernöl, Extrakt aus *Silybum marianum* und Perillasamenöl, Extrakt 30 aus *Vitex agnus castus* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Vaccinium myrtillus* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Trifolium pratense* und Perillasamenöl, Extrakt aus

Myrtus communis und Perillasamenöl, Extrakt aus Mentha piperita und Perillasamenöl, Extrakt aus Linum usitatissimum und Perillasamenöl, sowie Extrakt aus Cimicifuga racemosa und Perillasamenöl.

5 Die Extrakte können nach an sich bekannten Herstellungsverfahren in variabler Zusammensetzung mit Lösungsmitteln wie z. B. Wasser, Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Aceton, etc. und deren Gemischen, bei Temperaturen von Raumtemp. bis 100 °C unter gelinder bis heftiger Durchmischung oder durch Perkolation innerhalb von 10 Min. bis 24 Std. unter Normaldruck oder erhöhtem Druck erhalten werden. Zur Anreicherung von wirksamkeitsrelevanten Komponenten können weitere Konzentrierungsschritte durchgeführt werden wie z. B. flüssig-flüssig-Verteilung mit z. B. 1-Butanol/Wasser oder Ethylacetat/Wasser, Adsorption-Desorption an Ionenaustauscher, LH20, HP20 und andere Harze oder chromatographische Abtrennungen über RP18, Kieselgel, etc.. Die 10 Weiterverarbeitung zu Trockenextrakten erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Abziehen des Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur und/oder 15 reduziertem Druck.

Zur Herstellung oral verabreicherbarer Darreichungsformen wird ein Pflanzenextrakt 20 mit einem omega-3-fettsäurenhaltigen Öl vermischt und ggf. unter Zusatz von Hilfsstoffen wie z. B. Stabilisatoren, Füllmittel etc., in Kapseln abgefüllt.

Beispiele:

Der Pflanzenextrakt wird mit dem Öl (beide gemäß nachstehender Tabelle) 25 mischt und die erhaltene fließfähige Suspension wird mit einem geeigneten an sich bekannten Verfahren in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 1

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Rotwein (<i>Vitis vinifera</i>)	100,0
2	Perillasamenöl	450,0

Beispiel 2

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Hopfenblüten (<i>Humulus lupulus</i>)	100,0
2	Leinöl	450,0

5

Beispiel 3

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Ginkgo biloba	100,0
2	Leinöl	450,0

Beispiel 4

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus <i>Opuntia ficus-indica</i>	100,0
2	Perillasamenöl	450,0

10 Die Bioverfügbarkeit der in den Pflanzenextrakten gemäß den Beispielen 1 bis 4 enthaltenen Flavonoide ist in den Zubereitungen der Beispiele 1 bis 4 erhöht gegenüber Kapseln, in denen nur der entsprechende Pflanzenextrakt, nicht jedoch das omega-3-fettsäurehaltige Öl enthalten ist.

Beispiel 5

Männliche Ratten (Sprague Dawley) erhielten 300 mg/kg Trockenextrakt aus Blüten von *Opuntia ficus-indica* (Gesamtextrakt hergestellt durch Extraktion mit 60 Gew. % Ethanol bei 50°C bis 60°C und nachfolgender Filtration und Trocknung)

oral per Schlundsonde in 0,2 % Agar suspendiert verabreicht. Nach 2, 4, 8, 24, 30 und 48 h wurden je 6 Tiere getötet und Plasma gewonnen. In der gleichen Weise erhielt eine andere Gruppe 200 mg/kg Perillasamenöl und sofort anschließend 300 mg/kg des oben genannten *Opuntia*-Extraktes.

5

Die Plasmaproben wurden nach enzymatischer Spaltung durch Glucuronidase mit tert.-Butylmethylether (TBME) extrahiert und das Flavonol Quercetin per HPLC bestimmt.

10 Probenvorbereitung: 800 µl Plasma, 30 µl Vitamin C (0.5 % in Wasser), 80 µl Essigsäure 0.5 M und 100 µl Glucuronidase aus *Helix pomatia* (2000 Units Glucuronidase; gelöst in Wasser) in 600 µl Aceton wurden 1 h bei 37 °C gehalten und anschließend mit 4 ml TBME extrahiert. Das organische Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in HPLC-Eluens (40 % Methanol / 60 % Wasser / 15 Phosphorsäure 85 % (pH 2)) aufgenommen.

HPLC-Bedingungen:

Säule: RP18, Kromasil, 125 x 4 mm

Eluens: A: Wasser / Phosphorsäure 85 % (pH 2)

20 B: Methanol

Gradient: 0 bis 1 min: 60 % A und 40 % B

1 bis 20 min: Anteil B wird von 40 auf 55 % erhöht

Detektion: UV (370 nm)

Fluss: 1 ml/min

25

Ergebnis

Die Plasmakonzentrationen an Quercetin sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Zeit (h)	Quercetin (ng/ml)	
	Opuntia-Extrakt mit Perillasamenöl	Opuntia-Extrakt ohne Perillasamenöl
2	251	159
4	317	239
8	116	94
24	66	33
30	47	33
48	44	27

Die Plasmaspiegel an Quercetin, einem der am weitesten verbreiteten Flavonoide, sind bei gleichzeitiger Gabe von Perillasamenöl höher. Die Fläche unter der Kurve (AUC_(0-48h)) beträgt 4290 ng/ml.h nach Gabe von Opuntia-Extrakt und Perillasamenöl und nur 2973 ng/ml.h nach Gabe von Opuntia-Extrakt ohne Perillasamenöl. Damit erhöht sich die Bioverfügbarkeit von Quercetin nach Gabe von Opuntia-Extrakt und Perillasamenöl um 44 % im Vergleich zur Gabe ohne Perillasamenöl.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein omega-3-fettsäurenhaltiges Öl und mindestens einen Pflanzenextrakt.

5

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Öl ausgewählt ist aus Bortetschöl, Nachtkerzensamenöl, Johannisbeerkerneöl, Fischöl, Leinöl und Perillasamenöl.

10 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Pflanzenextrakt sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe enthält, ausgewählt aus der Gruppe umfassend Polyphenole, Isoprenoide, Glucosinolate und Sulfide.

15 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Pflanzenextrakt Flavone als sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe enthält.

20 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Pflanzenextrakt ein Extrakt ist aus der Gruppe der folgenden Pflanzen: Aesculus hippocastanum, Althaea, Allium cepa, Brassica nigra, Camellia sinensis, Carum carvi, Cimicifuga racemosa, Crataegus oxyacantha, Echinaceae purpurea, Ginkgo biloba, Glycine max, Hedera helix, Humulus lupulus, Hypericum perforatum, Linum usitatissimum, Mentha piperita, Myrtus communis, Opuntia ficus-indica, Panax ginseng, Silybum Marianum, Trifolium pratense, Vaccinium myrtillus, Vitex agnus-castus und Vitis vinifera.

25

6. Diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Mittel nach Anspruch 6 als oral verabreichbare Darreichungsform.

8. Mittel nach Anspruch 7, wobei die oral verabreichbare Darreichungsform eine Kapsel ist.

5 9. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von diätetischen Nahrungsmitteln und Arzneimitteln.

10 10. Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei der Pflanzenextrakt mit dem omega-3-fettsäurehaltigen Öl gemischt wird und die erhaltene fließfähige Suspension in eine oral verabreichbare Darreichungsform, insbesondere Kapseln, verarbeitet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

:national Application No
'EP2004/003399A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/30404 A (KAPOOR RAKESH ; BERRUTI ALESSANDRA (CA); BIORIGINALE FOOD & SCIENCE COR) 18 April 2002 (2002-04-18) page 6, lines 3-8 page 7, lines 20-25 page 12, lines 5-13 ----- US 2002/004074 A1 (BAKAL ABRAHAM I ET AL) 10 January 2002 (2002-01-10) claims 1,2; table 1 -----	1-10
X	----- -----	1-10

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2004

Date of mailing of the international search report

13/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ional Application No
EP2004/003399

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>YOSHINO K ET AL: "ANTIOXIDATIVE AND HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF DIETARY GREEN TEA POLYPHENOLS IN DDY MICE FED FISH OIL-RICH DIET" SHOKUHIN EISEIGAKU ZASSHI, NIPPON SHOKUHIN EISEI GAKKAI, TOKYO, JP, vol. 39, no. 3, June 1998 (1998-06), pages 192-198, XP009033072 ISSN: 0015-6426 abstract; tables 1,2</p> <p>-----</p>	1-10
P, X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200422 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2004-235875 XP002290854 & KR 2003 089 537 A (STK PHARM CO LTD) 22 November 2003 (2003-11-22) abstract</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200205 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-035004 XP002290855 & CN 1 311 028 A (WANG X) 5 September 2001 (2001-09-05) abstract</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>CARLSON JOSEPH J ET AL: "The effect of a supplement containing Ginkgo biloba (Gb), fish oil (DHA) and gotu kola (Gk) on platelet function in older healthy adults" FASEB JOURNAL, vol. 16, no. 4, 20 March 2002 (2002-03-20), page A646, XP009034771 & ANNUAL MEETING OF THE PROFESSIONAL RESEARCH SCIENTISTS ON EXPERIMENTAL BIOLOGY; NEW ORLEANS, LOUISIANA, USA; APRIL 20-24, 2002 ISSN: 0892-6638 the whole document</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

onal Application No

EP2004/003399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0230404	A 18-04-2002	AU 9360001 A		22-04-2002
		WO 0230404 A2		18-04-2002
		US 2002068100 A1		06-06-2002
US 2002004074	A1 10-01-2002	NONE		
KR 2003089537	A 22-11-2003	NONE		
CN 1311028	A 05-09-2001	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tionales Aktenzeichen

EP2004/003399

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 02/30404 A (KAPOOR RAKESH ; BERRUTI ALESSANDRA (CA); BIORIGINAL FOOD & SCIENCE COR) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 6, Zeilen 3-8 Seite 7, Zeilen 20-25 Seite 12, Zeilen 5-13	1-10
X	US 2002/004074 A1 (BAKAL ABRAHAM I ET AL) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Ansprüche 1,2; Tabelle 1	1-10 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. August 2004	13/08/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Friederich, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

EP2004/003399

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	<p>YOSHINO K ET AL: "ANTIOXIDATIVE AND HYPOLIPIDEMIC EFFECTS OF DIETARY GREEN TEA POLYPHENOLS IN DDY MICE FED FISH OIL-RICH DIET"</p> <p>SHOKUHIN EISEIGAKU ZASSHI, NIPPON SHOKUHIN EISEI GAKKAI, TOKYO, JP, Bd. 39, Nr. 3, Juni 1998 (1998-06), Seiten 192-198, XP009033072</p> <p>ISSN: 0015-6426</p> <p>Zusammenfassung; Tabellen 1,2</p> <p>-----</p>	1-10
P, X	<p>DATABASE WPI</p> <p>Section Ch, Week 200422</p> <p>Derwent Publications Ltd., London, GB;</p> <p>Class B04, AN 2004-235875</p> <p>XP002290854</p> <p>& KR 2003 089 537 A (STK PHARM CO LTD)</p> <p>22. November 2003 (2003-11-22)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>DATABASE WPI</p> <p>Section Ch, Week 200205</p> <p>Derwent Publications Ltd., London, GB;</p> <p>Class B04, AN 2002-035004</p> <p>XP002290855</p> <p>& CN 1 311 028 A (WANG X)</p> <p>5. September 2001 (2001-09-05)</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-10
X	<p>CARLSON JOSEPH J ET AL: "The effect of a supplement containing Ginkgo biloba (Gb), fish oil (DHA) and gotu kola (Gk) on platelet function in older healthy adults"</p> <p>FASEB JOURNAL,</p> <p>Bd. 16, Nr. 4, 20. März 2002 (2002-03-20), Seite A646, XP009034771</p> <p>& ANNUAL MEETING OF THE PROFESSIONAL RESEARCH SCIENTISTS ON EXPERIMENTAL BIOLOGY; NEW ORLEANS, LOUISIANA, USA;</p> <p>APRIL 20-24, 2002</p> <p>ISSN: 0892-6638</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffe
ten, die zur selben Patentfamilie gehörenionales Aktenzeichen
'EP2004/003399

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0230404	A 18-04-2002	AU 9360001 A WO 0230404 A2 US 2002068100 A1	22-04-2002 18-04-2002 06-06-2002
US 2002004074	A1 10-01-2002	KEINE	
KR 2003089537	A 22-11-2003	KEINE	
CN 1311028	A 05-09-2001	KEINE	